

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年11月27日 (27.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/097042 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/403, C07D 209/88, 209/94, A61P 7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鶯洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06077

(22) 国際出願日: 2003年5月15日 (15.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-142125 2002年5月16日 (16.05.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 有村 昭典 (ARIMURA, Akinori) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 岸野 淳二 (KISHINO, Junji) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊中市 二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 谷本 憲彦 (TANIMOTO, Norihiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鶯洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

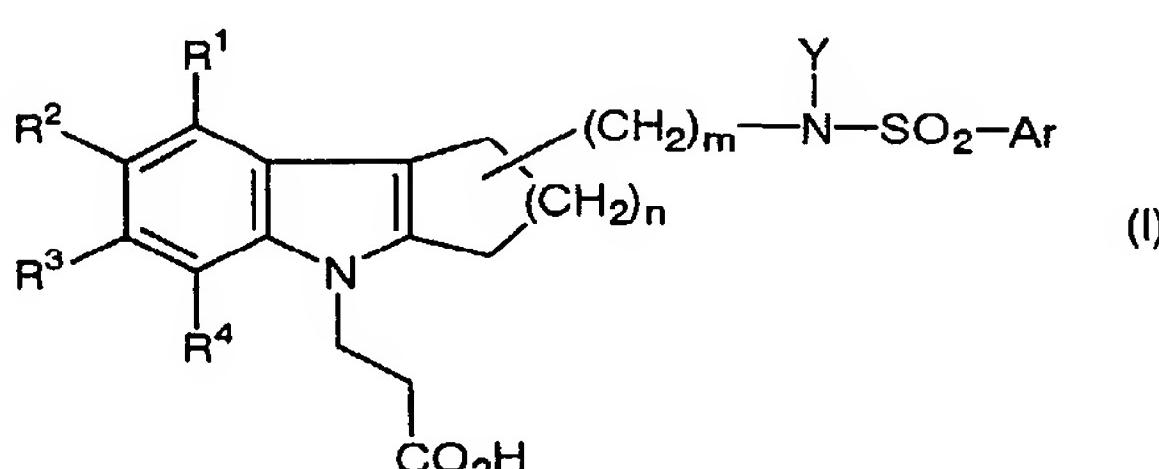
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PGD2 RECEPTOR ANTAGONIST

(54) 発明の名称: PGD2受容体拮抗剤

WO 03/097042 A1



(57) Abstract: A medicinal composition having antagonistic activity against a CRTH2 receptor; and a novel compound. The medicinal composition contains as an active ingredient a compound represented by the formula (I): (I) (wherein R¹, R², R³, and R⁴ each independently is hydrogen, halogeno, etc.; Y is hydrogen, alkyl, alkenyl, etc.; Ar is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; n is an integer of 1 to 3; and m is 0 or 1), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt of either, or a solvate of any of these. The composition is used as a CRTH2 receptor antagonist.

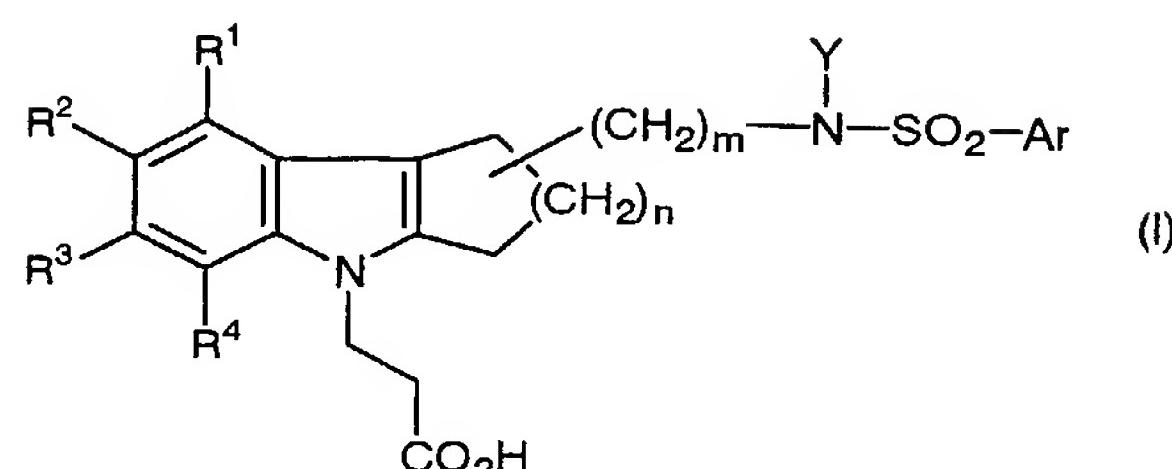
[続葉有]



(57) 要約:

C R T H 2 受容体拮抗作用を有する医薬組成物および新規化合物。

式 (I) :



[式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロゲン等；Yは水素、アルキル、アルケニル等；Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；nは1～3の整数；およびmは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するC R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物。

明細書

P G D 2 受容体拮抗剤

5 技術分野

本発明は、C R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物およびC R T H 2 受容体拮抗作用を有する新規化合物に関する。

背景技術

10 プロスタグランジンD₂（P G D₂）は、アラキドン酸からP G G₂、P G H₂を経て産生される代謝産物であり、種々の強力な生理作用を有していることが知られている。例えば、中枢神経系においては睡眠、ホルモン分泌などに関与し、末梢においては血小板凝集阻害作用、気管支平滑筋の収縮、血管の拡張または収縮などに関与していることが知られている（Pharmacol. Rev. (1994) 46, 205-229）。さらに、P G D₂は肥満細胞から産生される主要なアラキドン酸代謝産物であり、強力な気管支収縮作用、血管透過性の亢進や好酸球などの炎症細胞の遊走を惹起することから、気管支喘息などのアレルギー性疾患の病態形成に深く関与していると考えられている。

P G D₂の受容体としては、従来D P受容体のみが知られており、その受容体拮抗剤がW O 98/25915号、W O 01/66520号、W O 01/79169等に記載されている。

しかし、D P受容体の選択的作動薬であるB W - 2 4 5 Cは、P G D₂による好酸球浸潤作用などを再現できないことから、P G D₂にはD P受容体とは別の受容体が存在することが以前より示唆されていた（J. Immunol. (1992) 148, 3536-3542; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1990) 31, 138-146、Br. J. Pharmacol. (1985) 85, 367-375; J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 611-617等）。最近になり、C R T H 2受容体がP G D₂の第2の受容体であり、P G D₂はこの受容体を介して好酸球、好塩基球の遊走を惹起することが報告された（J. Exp. Med.

(2001) 193, 255-261)。

本発明化合物に類似した構造を有する化合物が、トロンボキサンA₂拮抗剤および血小板凝集抑制剤として特開昭62-198659、特開平3-151360、特開平4-234846、特開平4-257578、特開平8-245587、DE3909600等に記載されている。

しかし、PGD₂拮抗活性については全く記載されていない。

また3-(4-フルオロフェニルスルホンアミド)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-カルバゾールプロピオン酸が、アレルギー性皮膚炎、遅延型アレルギー反応を介する皮膚炎、および乾癬の治療剤として有用であることが特開平7-175991、WO97/44031、特開平11-10-6337、および特開平11-116477に、ケモカイン産生抑制作用を有することが特開平11-322600に記載されている。さらに、該化合物がPGD₂誘発気管支収縮に対し抑制効果を示すことから、DP受容体を介してPGD₂拮抗作用を有する可能性のあることがJ. Allergy Clin. Immunol. (1992) 89, 1119-1126に記載されている。しかし、現在では、1) PGD₂が高濃度域(1μM以上)においてトロンボキサン受容体にも結合すること(Eur. J. Pharmacol. (1992) 226, 149-156; Br. J. Pharmacol. (1991) 103, 1883-1888 etc.)、2) DP受容体に対する親和性の弱い他のトロンボキサン受容体拮抗化合物も同様の抑制作用を示すこと(Int. Arch. Allergy Immunol. 1992, 98, 239-246)、3)選択的DP受容体拮抗化合物はPGD₂誘発気管支収縮を抑制しないこと(Br. J. Pharmacol. (1989) 96, 291-300)が知られており、上記の抑制作用はトロンボキサン受容体を介した反応を抑制したものであり、該化合物が直接的なDP受容体拮抗作用を有するものではないと考えられている(Br. J. Pharmacol. (1989) 96, 291-300)。

また、DP受容体と比較して選択的にC_RT_H2受容体に結合する4種の化合物がEP1170594に開示されている。しかし、本発明化合物とは構造が非類似であり、結合活性等の詳細についても記載されていない。

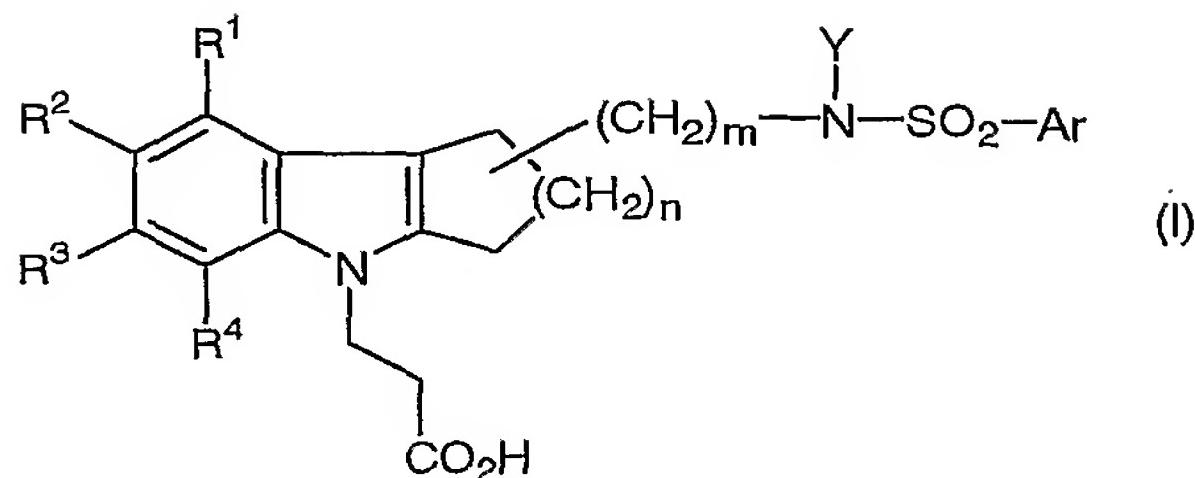
発明の開示

本発明者らは、C_RT_H2受容体拮抗剤として使用する医薬組成物およびC_R

T H 2 受容体拮抗作用を有する新規化合物を見出した。

すなわち、本発明は、

I) 式 (I) :



5

[式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式：-S(O)_pR⁵（式中、pは0～2の整数；R⁵はアルキルまたは置換されていてもよいアリール）で示される基、式：-NR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル）で示される基、または式：-OR⁸（式中、R⁸は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル）で示される基；Yは水素、アルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；nは1～3の整数；およびmは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するC R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物、に関する。

さらには、以下の I I) ~ I X) に関する。

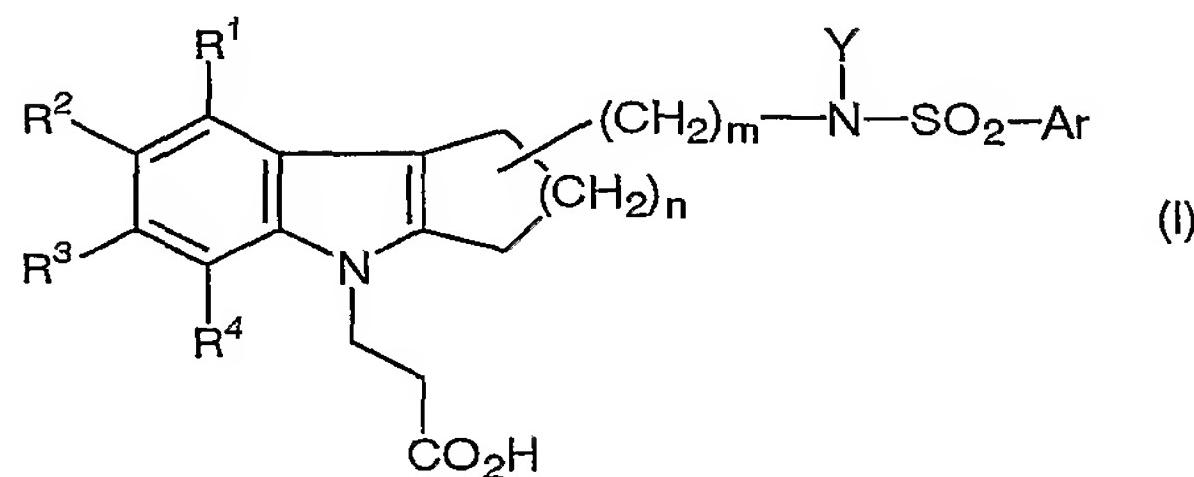
I I) n が 2 であり、m が 0 である I) 記載の医薬組成物。

I I I) Y が水素またはアルキルである I) または I I) 記載の医薬組成物。

I V) R¹、R²、R³ および R⁴ が水素である I I I) 記載の医薬組成物。

5 V) Ar がハロゲン、アリールチオ、アリールオキシ、アリールアゾ、ヘテロアリールスルホニル、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレン、アリールアルキニル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレンジオキシ、アルキルおよびハロゲンで置換されていてもよいアリールから選択される置換基によって 1 または 2 ケ所以上置換され 10 ていてもよいアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、および置換群 A により 1 または 2 ケ所以上置換されていてもよいアラルキル（置換基 A : ヒドロキシ、ハロゲン、およびアルキルオキシ）から選択される置換基で 1 または 2 ケ所以上置換されていてもよいヘテロアリールである V) 記載の医薬組成物。

V I) 式 (I) :



15

[式中、R¹、R²、R³ および R⁴ はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式 : -S(O)_pR⁵ (式中、p は 0 ~ 2 の整数; R⁵ はアルキルまたは置換されていてもよいアリール) で示される基、式 : -NR⁶R⁷ (式中、R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシリル) で示される基、または式 : -OR⁸ (式中、R⁸ は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、

アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、ハロアルキル)で示される基;

Yはアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルキル;

5 Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリー
ル;

nは1～3の整数; および

mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容さ
れる塩またはそれらの溶媒和物。

10 VII) R¹、R²、R³およびR⁴が水素、Yはアルキル、nが2、およびmが
0であるVI)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩
またはそれらの溶媒和物。

VII) VI)またはVII)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製
薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

15 IX) CRT H2受容体拮抗剤として使用するVII)記載の医薬組成物。

X) I)記載の化合物を投与することを特徴とするCRT H2受容体が関与す
る疾患の治療方法。

XI) CRT H2受容体が関与する疾患の治療用薬剤を製造するための、I)記
載の化合物の使用。

20

以下に本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。ハ
ロゲンとしては、フッ素、塩素、および臭素が好ましい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」
25 とは、炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例
えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、
sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-e-o-ペ

ンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1～C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C3アルキルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3～C6シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキレン」とは、前記「アルキル」から導かれる2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、n-プロレン、イソプロレン、n-ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、tert-ブチレン、n-ペンチレン、イソペンチレン、n-eo-ペンチレン、n-ヘキシレン、イソヘキシレン、n-ヘプチレン、n-オクチレン等が挙げられる。好ましくは、C1～C6アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C3アルキレンが挙げられる。

本明細書中、「アルキレンジオキシ」としては、メチレンジオキシ等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4アルケニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等が挙げられる。好ましくは、C2～C6アルキニルが

挙げられる。さらに好ましくは、C₂～C₄アルキニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェニルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アラルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリール」が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルが挙げられる。さらに好ましくはベンジル、2-フェニルエチルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピペリジル（例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル）、ピペラジニル（例えば、1-ピペラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、モルホリノ、3-モルホリニル）等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリ

ール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリール」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリールと可能な全ての位置で縮合していくてもよい。ヘテロアリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1,3,4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1,3,4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、プリニル（例えば、8-プリニル）、キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、キノラニル（例えば、2-キノラニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、4-カルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリジ

ル、2-アクリニジル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキシアゾリル(例えば、4-ベンゾオキシアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げられる。

A_rにおける「ヘテロアリール」としては、チエニル、ベンゾチエニル、オキサゾリル等が好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が1または2以上置換したものを包含し、これらは可能な全ての位置で置換しうる。チエニルアルキル、フリルアルキル、ピロリルアルキル、イミダゾリルアルキル、ピラゾリルアルキル、チアゾリルアルキル、イソチアゾリルアルキル、イソキサゾリルアルキル、オキサゾリルアルキル、ピリジルアルキル等が例示される。例えば、チエニルメチル(例えば、2-チエニルメチル)、チエニルエチル(例えば、2-(チオフェン-2-イル)エチル)、フリルメチル(例えば、2-フリルメチル)、フリルエチル(例えば2-(フラン-2-イル)エチル)、ピロリルメチル(例えば、2-ピロリルメチル)、ピロリルエチル(例えば、2-(ピロール-2-イル)エチル)、イミダゾリルメチル(例えば、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル)、イミダゾリルエチル(例えば、2-(イミダゾール-2-イル)エチル)、ピラゾリルメチル(例えば、3-ピラゾリルメチル)、ピラゾリルエチル(例えば、2-(ピラゾール-3-イル)エチル)、チアゾリルメチル(例えば、2-チアゾリルメチル)、チアゾリルエチル(例えば、2-(チアゾール-2-イル)エチル)、イソチアゾリルメチル(例えば、3-イソチアゾリルメチル)、イソキサゾリルメチル(例えば、3-イソキサゾリルメチル)、オキサゾリルメチル(例えば、

2-オキサゾリルメチル)、オキサゾリルエチル(例えば、2-(オキサゾール-2-イル)エチル)、ピリジルメチル(例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル)、ピリジルエチル(例えば、2-ピリジルエチル)等が挙げられる。

5 本明細書中、「アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の「ヘテロアリールアルキル」としては、チエニル等が挙げられる。「アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」としては、5-メチルチオフェン-2-イルエチル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-10 プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシが挙げられる。特に好ましくは、C1～C3アルキルオキシが挙げられる。

15 本明細書中、「アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられる。好ましくは、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオが挙げられる。特に好ましくは、C1～C3アルキルチオが挙げられる

20 本明細書中、「アリールオキシ」としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」としては、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールアゾ」としては、フェニルアゾ、ナフチルアゾ等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオ

キシカルボニル、n-ブチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニルが挙げられる。特に好ましくは、C1～C3アルキルオキシカルボニルが挙げられる

- 5 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、ベンゾイル等が挙げられる。「アルキル」および「アリール」はそれぞれ後述の「置換されていてもよいアルキル」および「置換されていてもよいアリール」において例示された置換基によって置換されてもよい。
- 10

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロアルキル」なる用語は、前記「ハロゲン」によって1～8ヶ所、好ましくは1～5ヶ所置換された前記「アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、クロロメチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

15

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

20 本明細書中、「アルカンスルホニル」としては、メタンスルホニル、エタンスルホニル、n-プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、n-ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、sec-ブタンスルホニル、tert-ブタンスルホニル等が挙げられる。好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニルが挙げられる。

25 本明細書中、「アリールスルホニル」としては、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「アラルキルスルホニル」としては、ベンジルスルホニル、フェ

ニルエチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニル」としては、ピロリルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換されていてもよいアミノ」なる用語は、前記「アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、前記「アルキルオキシカルボニル」、前記「アルカンスルホニル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されいてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいウレイド」なる用語は、前記「低級アルキル」、前記「アリール」、前記「アラルキル」、前記「ヘテロアリール」、前記「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2ヶ所以上置換されいてもよいウレイドを包含する。

本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」における置換基としては、シクロアルキル、アルケニル、アルキリデン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されいてもよいアミノ、置換されいてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換され

ていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

5 R¹、R²、R³、およびR⁴における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキルオキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアミノ、アリールオキシ等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいシクロアルキル」における置換基としては、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキリデン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R¹、R²、R³、およびR⁴における「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」における置換基としては、20 アルキル、シクロアルキル、アルキリデン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリール、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキル、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R¹、R²、R³、およびR⁴における「置換されていてもよいアルケニル」の置換基としては、ハロゲン、アリール等が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アラルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換されていてもよいアルキル、低級アルカンスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

R¹、R²、R³、およびR⁴における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R⁵における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R⁶およびR⁷における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R⁸における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

Yにおける「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

A_rにおける「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン等が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

R^6 および R^7 における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

5 R⁸における「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキル、ハロゲン等が好ましい。

Yにおける「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキル、アルキルオキシ、ニトロ、ハロゲン等が好ましい。

Arにおける「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、アルキル、アラルキル等が好ましい。

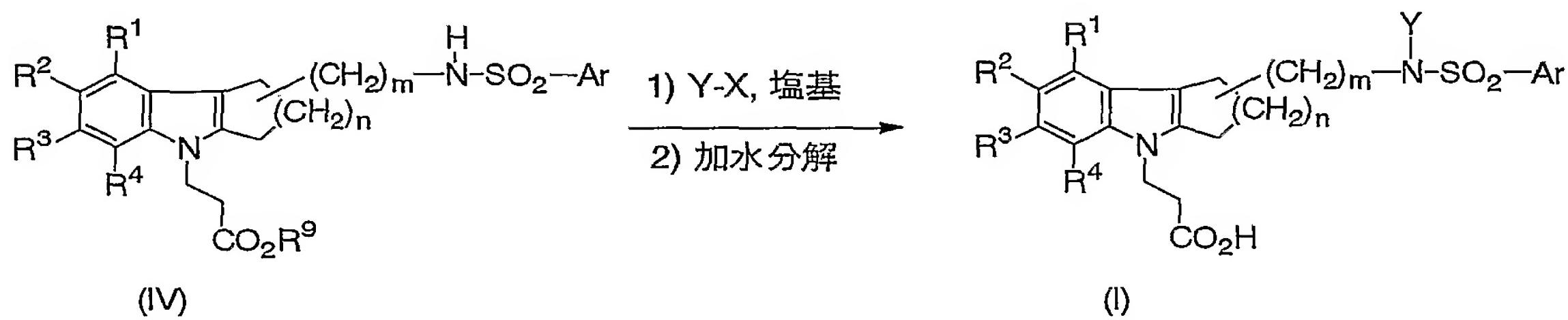
R⁸における「置換されていてもよいアリールスルホニル」の置換基としては、アルキル等が好ましい。

R⁸における「置換されていてもよいアルキルスルホニル」の置換基としては、アルキル等が好ましい。

15

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物（I）は以下に示すスキームに従って製造することができる。



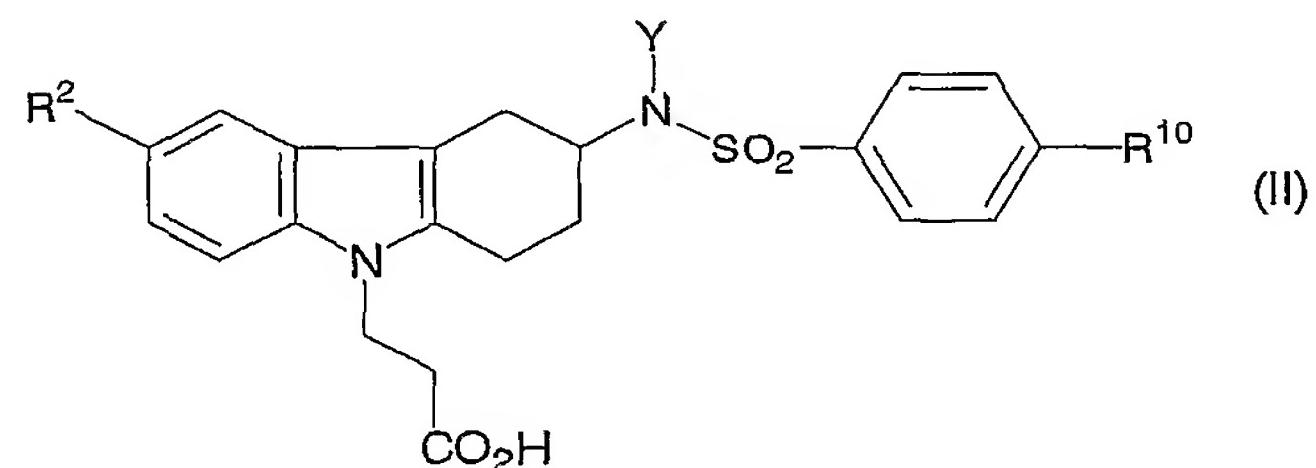
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Ar 、 Y 、 m 、および n はI) の定義と同意義
20 、 R^9 は水素またはアルキル、 X はハロゲン、置換されていてもよいアルカンス
ルホニルオキシ、または置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ)

特開昭62-198659等に記載のスルホンアミド誘導体(IV)を、テトラヒドロフラン(THF)、エーテル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル、トルエン等の溶媒中、水素

化ナトリウム、水素化カリウム、チーブトキシカリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、Y-Xと反応させた後、通常の加水分解反応の条件にしたがってエステルを加水分解し、目的とする化合物(I)を得ることができる。

式(I)で表される化合物において、Yが水素以外の化合物は、TXA₂受容体拮抗活性のない選択的CPTH2受容体拮抗化合物である。そのような化合物として、以下に示す式(II)および式(III)で表される化合物が好ましい。

式(II)：

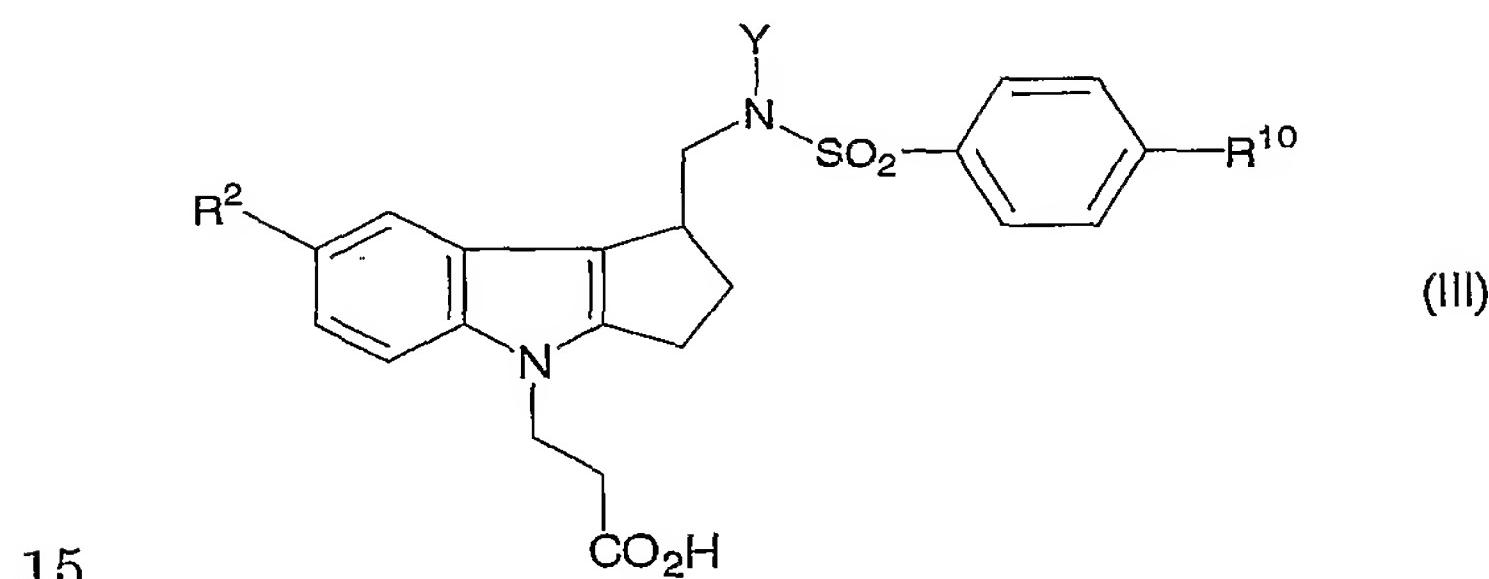


[式中、R²は水素、ハロゲン、または式：-OR¹¹（式中、R¹¹は水素またはアルキル）で示される基）；

Yはアルキル、アルケニル、またはアラルキル；および

R¹⁰は水素またはハロゲン]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

式(III)：



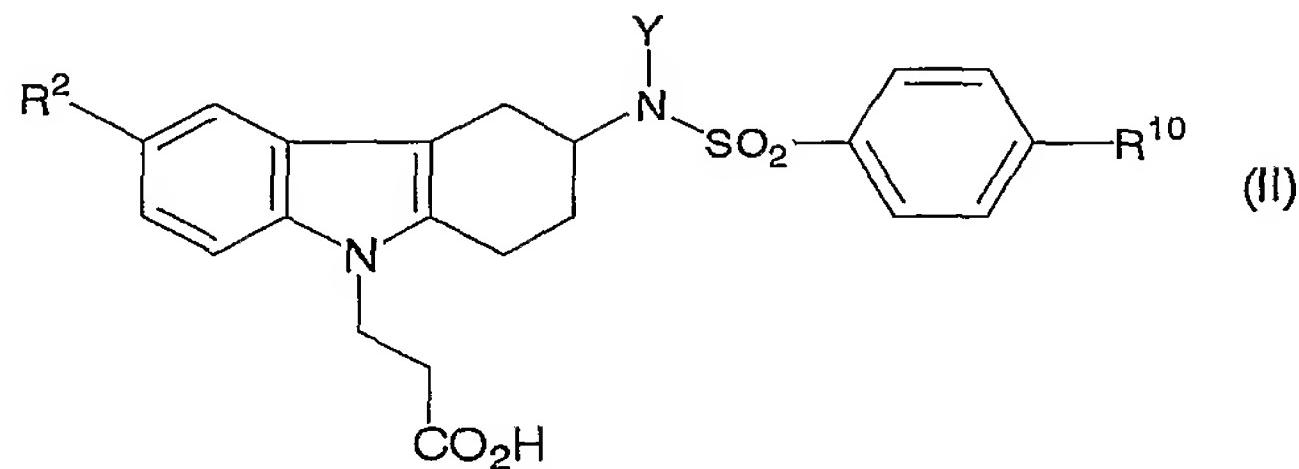
[式中、R²は水素、ハロゲン、または式：-OR¹¹（式中、R¹¹は水素またはアルキル）で示される基）；

Yはアルキル、アルケニル、またはアラルキル；および

R¹⁰は水素またはハロゲン]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

C R T H 2 受容体拮抗剤として使用する医薬組成物に含有される薬効化合物としては、以下の表 1 および表 2 に記載された化合物が好ましい。

(表 1)

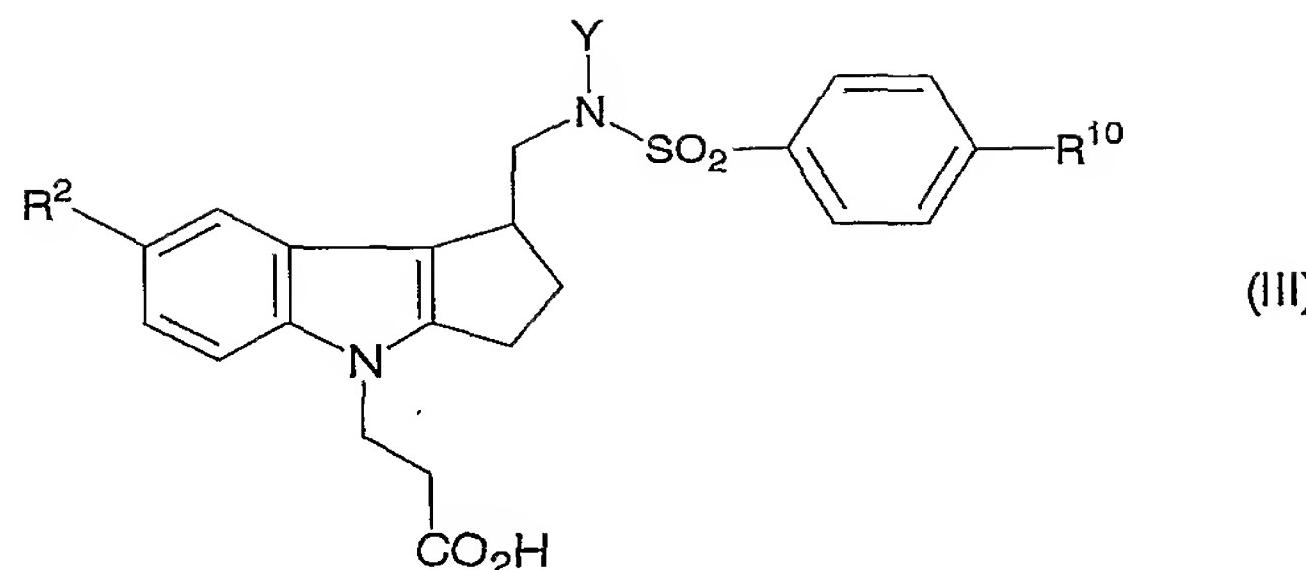


5

化合物 No.	R ²	Y	R ¹⁰
II-1	H	H	H
II-2	H	Me	H
II-3	H	H	F
II-4	H	Me	F
II-5	H	Et	F
II-6	H	allyl	F
II-7	H	Bn	F
II-8	H	H	Cl
II-9	H	Me	Cl
II-10	H	Et	Cl
II-11	H	allyl	Cl
II-12	H	Bn	Cl
II-13	F	H	F
II-14	F	Me	F
II-15	F	Bn	F
II-16	OMe	H	F
II-17	OMe	Me	F
II-18	OMe	Bn	F

(表中、Me はメチル、Et はエチル、allyl はアリル、Bn はベンジル)

(表2)



化合物 No.	R ²	Y	R ¹⁰
III-1	H	H	H
III-2	H	Me	H
III-3	H	H	F
III-4	H	Me	F
III-5	H	Et	F
III-6	H	allyl	F
III-7	H	Bn	F
III-8	H	H	Cl
III-9	H	Me	Cl
III-10	H	Et	Cl
III-11	H	allyl	Cl
III-12	H	Bn	Cl
III-13	F	H	F
III-14	F	Me	F
III-15	F	Bn	F
III-16	OMe	H	F
III-17	OMe	Me	F
III-18	OMe	Bn	F

(表中、Meはメチル、Etはエチル、allylはアリル、Bnはベンジル)

5 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。有機溶媒との溶媒和物を形成する時は、任意の数の有機溶媒分子と配位していてもよい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。水和物が好ましい。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も10 包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエン

スルホン酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-OOCOC_2H_5$ 、 $-OOC(t-Bu)$ 、 $-OOCOC_{15}H_{31}$ 、 $-OOC(m-COONa-Ph)$ 、 $-OOCCH_2CH_2COONa$ 、 $-OOCOCH(NH_2)CH_3$ 、 $-OOCOCH_2N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHCO(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHCOCH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れた C R T H 2 受容体拮抗作用を示す。したがって、本発明医薬組成物は、好酸球が関与していると考えられるアレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、丘疹性皮膚炎（糸状虫症など）、脈管炎、多発性動脈炎、皮膚好酸性肉芽腫、自己免疫疾患（例えば多発性硬化症、移植片拒絶など）、好酸球性肺症、組織球増殖症（Histiocytosis）、肺炎、肺孢子菌（アスペルギルス）症、胸膜炎、サルコイドーシス、特発性肺線維症、好酸球增多症、フィラリア症、住血吸虫症、旋毛虫症、コクシジオイデス症、結核、気管支癌、リンパ腫、ホジキン病等の疾患の予防および／または治療剤として使用しうる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができます。注射剤の場合は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常 0.1 ~ 100 mg/kg/日であり、好ましくは 1 ~ 20 mg/kg/日である。

20 実施例

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

M e : メチル

E t : エチル

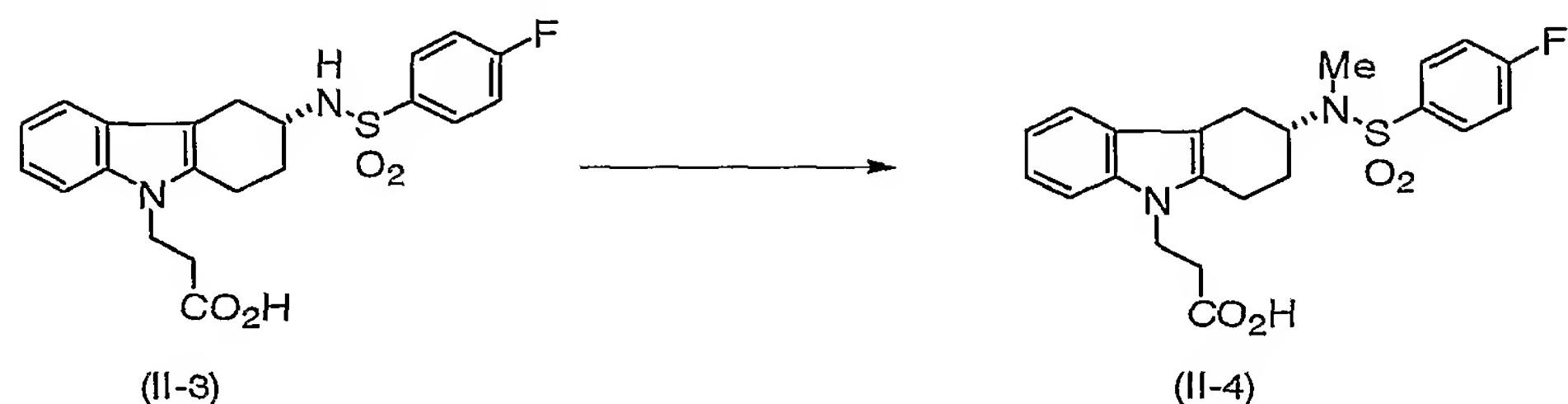
B n : ベンジル

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

MeOH: メタノール

実施例 1 (R) - 3 - { 3 - [N - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - N
5 - メチルアミノ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル } プ
ロピオン酸 ((+)-II-4)



(R)-3-[3-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ]-1,2,
3,4-テトラヒドロカルバゾール-9-イル]プロピオン酸((+)-II-3) (29
10 0 mg、0.70 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (0.1
3 mL、2.1 mmol)、炭酸カリウム (289 mg、2.1 mmol) を加
え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル-エーテル(1:
1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をメタノール-THF
(1:1)に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 (0.6 mL、1.2 mm
15 0 l) を加え、室温で16時間攪拌した。希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチ
ルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリ
カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:3) で精製した後、さ
らに酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、化合物 ((+)-II-4) (187 mg; 収率
63%)を得た。

20 融点：155-157℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.86-2.04 (m, 2H), 2.62-2.87 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 4.24-4.36 (m, 3H), 7.05-7.34 (m, 6H), 7.87 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 2H)

IR (KBr) 3422, 1713, 1590, 1491, 1467, 1333, 1237, 1165 cm^{-1}

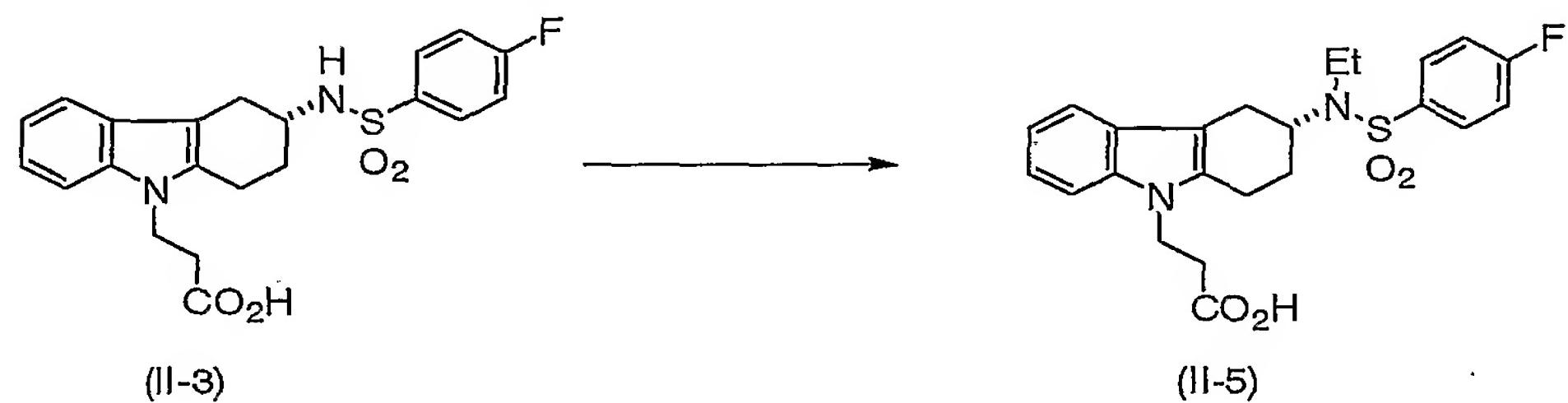
$[\alpha]_D^{24} +95.0 \pm 1.3^\circ$ ($c=1.008$, MeOH);

元素分析 ($C_{22}H_{23}FN_2O_4S$)

計算値 (%): C, 61.38; H, 5.39; N, 6.51; F, 4.41; S, 7.45

実測値 (%): C, 61.36; H, 5.26; N, 6.45; F, 4.43; S, 7.47

5 実施例 2 (R) - 3 - {3 - [N - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - N - エチルアミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル} プロピオン酸 ((+)-II-5)



10 ヨウ化メチルの代わりに臭化エチルを用い、実施例 1 と同様の操作により化合物 (+)-II-5 を得た。

融点： 159.5-161 °C

1H -NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 6H), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.05-7.36 (m, 6H), 7.89 (dd, $J = 5.1, 8.7$ Hz, 2H)

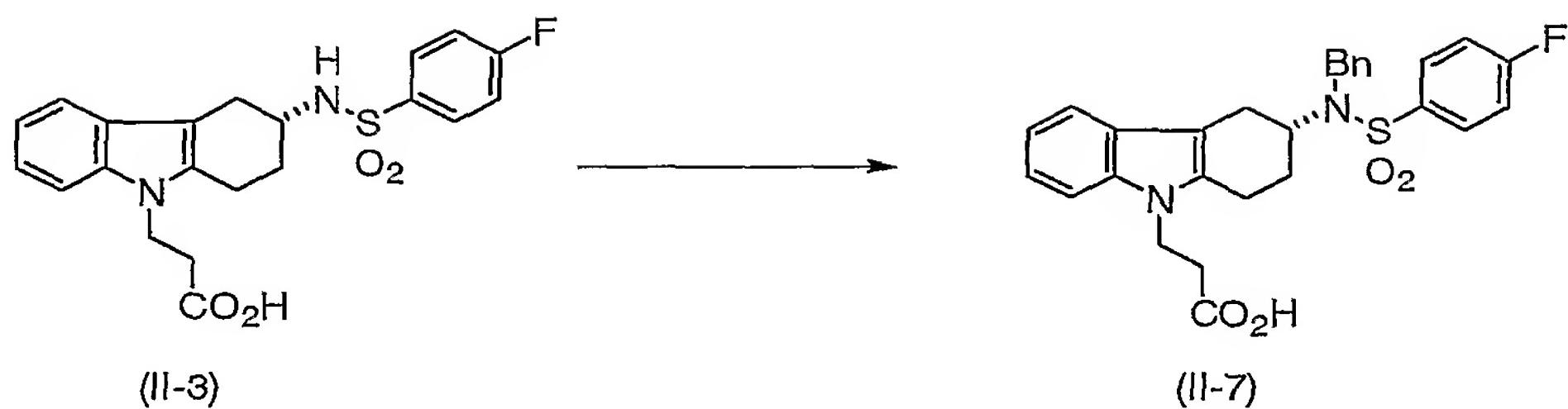
15 $[\alpha]_D^{23} +95.2 \pm 1.4^\circ$ ($c=1.005$, MeOH);

元素分析 ($C_{23}H_{25}FN_2O_4S$)

計算値 (%): C, 62.14; H, 5.67; N, 6.30; F, 4.27; S, 7.21

実測値 (%): C, 61.84; H, 5.66; N, 6.13; F, 4.12; S, 7.2

20 実施例 3 (R) - 3 - {3 - [N - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - N - ベンジルアミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロカルバゾール - 9 - イル} プロピオン酸 ((+)-II-7)



ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、実施例 1 と同様の操作により化合物 ((+)-II-7) を得た。

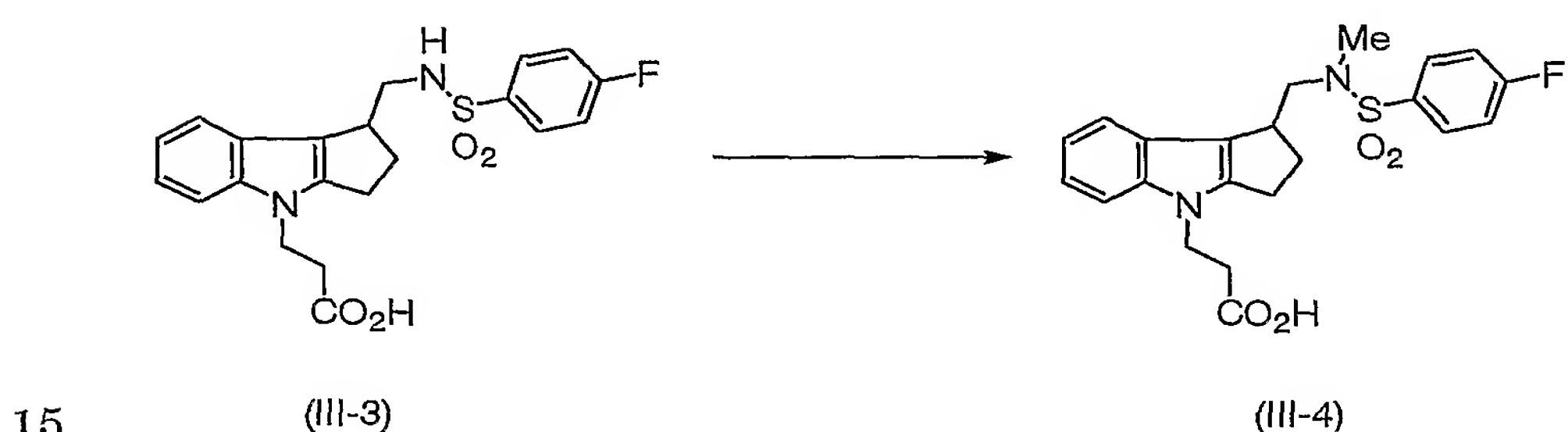
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.72-1.94 (m, 2H), 2.61-2.76 (m, 6H), 4.18-4.29 (m, 3H), 4.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.07-7.42 (m, 11H), 7.85 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H)

三素分析 (C, H, EN, O, S)

計算値 (%) : C 66.39; H 5.37; N 5.53; F 3.75; S 6.33

10 實測值 (%): C. 66.12; H. 5.35; N. 5.43; F. 3.66; S. 6.14

実施例 4 3-[1-[N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-N-メチルアミノ]メチル-1,2,3-トリヒドロシクロペプタ[1,2-b]インドール-4-イル]プロピオン酸(III-4)



化合物 (II-3) の代わりに 3 - { 1 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) アミノ] メチル - 1 , 2 , 3 - トリヒドロシクロペプタ [1 , 2 - b] インドール - 4 - イル } プロピオン酸 (III-3) を用いて、実施例 1 と同様の操作により化合物 (III-4) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 2.51 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.88 (m,

1H), 2.98-3.12 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 4.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.95-7.07 (m, 2H),
7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.83-7.90
(m, 2H), 12.39 (br, 1H)

IR (KBr) 3274, 2681, 1739, 1712, 1591, 1493, 1459, 1340, 1292, 1231, 1167,

5 1154, 1088 cm^{-1}

元素分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$)

計算値 (%): C, 61.38; H, 5.39; F, 4.41; N, 6.51; S, 7.45

実測値 (%): C, 61.03; H, 5.37; F, 4.27; N, 6.32; S, 7.28

10 試験例 1 C R T H 2 受容体結合試験

ヒト C R T H 2 受容体を発現した K 5 6 2 細胞から細胞膜画分を調製し、結合実験に供した。結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 10 mM MgCl₂) に膜画分 (0.06 mg) および 3 nM ³H-P G D₂ (172 Ci/mmol) を加えて 0.1 ml とし、室温で 60 分間反応させた。反応終了後速やかにガラス纖維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。特異的結合は全結合量から非特異的結合量 (10 μM P G D₂ 存在下で同様にして求めた放射活性量) を差し引いて算出した。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での特異的結合量を 100% とし、各化合物存在下での特異的結合量 (%) を求めて置換曲線を作成することにより、50% 抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。結果 15 20 を表 3 に示す。

(表 3)

化合物番号	C R T H 2 結合阻害活性 I C ₅₀ (μM)
(+)-II-3	0.059
(+)-II-4	0.037
(+)-II-5	0.054

表 3 に示した結果から、本発明化合物が優れた C R T H 2 受容体拮抗活性を有

することがわかる。

試験例 2 C R T H 2 受容体に対する拮抗活性試験

ヒト CRTH2 受容体を発現した K562 細胞を 2×10^6 cells/ml に調製し、細胞懸濁液 (10 mM HEPES buffer, pH 7.4, 0.1% Bovine serum albumin) に Fura-2 AM (2 μ M) を加えて室温で 60 分間インキュベートした。洗浄後、再度細胞懸濁液に懸濁させ 37 度に加温後、種々の濃度に希釈した化合物を添加し、その 2 分後に PGD₂ (50 nM) を添加して反応を惹起させ、細胞内カルシウム濃度の上昇を細胞内イオン測定装置 (CAF-110) を用いて測定した。各化合物の拮抗活性は、化合物非存在下での細胞内カルシウム濃度上昇量に対する各化合物存在下 (1 μ M) での抑制率を算出して評価した。結果を表 4 に示す。

(表 4)

化合物番号	濃度 (μ M)	CRTH2 拮抗活性 (% INH)
(+)-II-3	1	85
(+)-II-4	1	93
(+)-II-5	1	87

15 製剤例

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
20	コーンスター ^チ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスター^チを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に H P C - L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練

合、造粒（押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm）したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12 / 60 メッシュ）で櫛過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

5 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>
10		100 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

15

製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
20	コーンスターチ	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>
		150 mg

式（I）で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
5	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 mg</u>
		150 mg

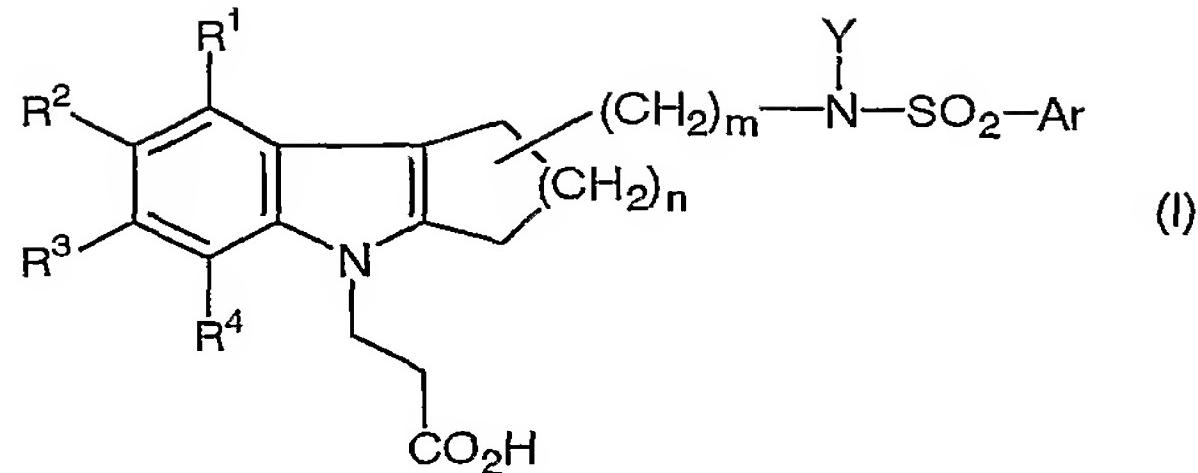
式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、 C M C - N a (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、 150 mg の錠剤を得る。

産業上の利用可能性

15 本発明医薬組成物および本発明化合物は、優れた C R T H 2 受容体拮抗作用を示し、アレルギー性疾患の治療または予防剤等として有効に機能し得る。

請求の範囲

1. 式 (I) :



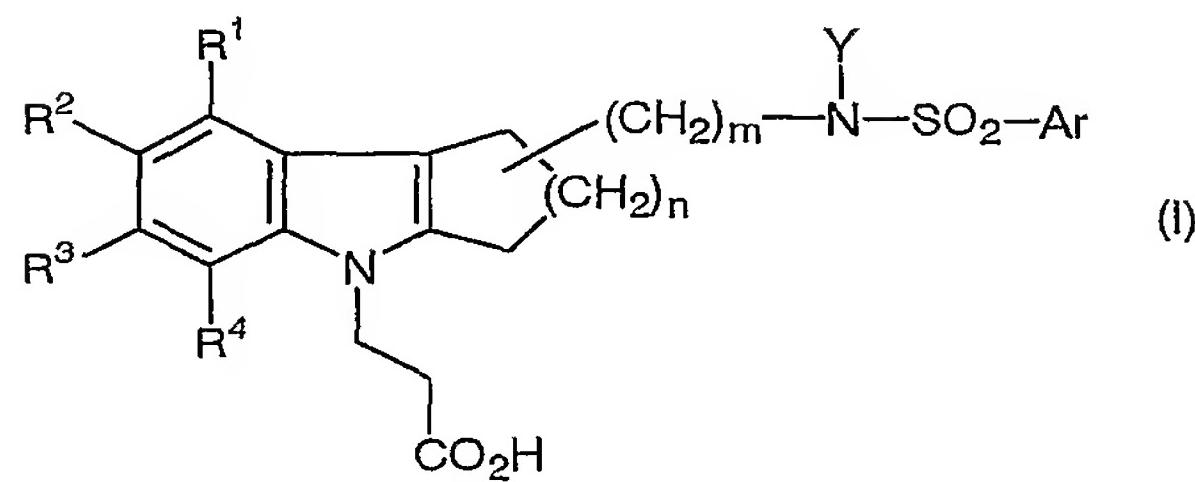
- 5 [式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式：-S(O)_pR⁵（式中、pは0～2の整数；R⁵はアルキルまたは置換されていてもよいアリール）で示される基、式：-NR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル）で示される基、または式：-OR⁸（式中、R⁸は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル）で示される基；
- 10 Yは水素、アルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；
- 15 Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール；
- 20 nは1～3の整数；および
mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するC R T H 2受容体拮抗剤として使用する医薬組成物。
2. nが2であり、mが0である請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

3. Yが水素またはアルキルである請求の範囲第1項または第2項記載の医薬組成物。

4. R¹、R²、R³およびR⁴が水素である請求の範囲第3項記載の医薬組成物。

5. Arがハロゲン、アリールチオ、アリールオキシ、アリールアゾ、ヘテロアリールスルホニル、アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレン、アリールアルキニル、ベンゼン環が縮合していてもよいアルキレンジオキシ、アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいアリールから選択される置換基によって1または2ヶ所以上置換されていてもよいアリール、またはハロゲン、ヒドロキシ、および置換群Aにより1または2ヶ所以上置換されていてもよいアラルキル(置換基A:ヒドロキシ、ハロゲン、およびアルキルオキシ)から選択される置換基で1または2ヶ所以上置換されていてもよいヘテロアリールである請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

6. 式(I):



15

[式中、R¹、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、式:-S(O)_pR⁵(式中、pは0~2の整数; R⁵はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)で示される基、式:-N(R⁶)_pR⁷(式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルまたはアシル)で示される基、または式:-OR⁸(式中、R⁸は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、

アルカンスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、ハロアルキル)で示される基；

Yはアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアラルキル；

5 Arは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリー
ル；

nは1～3の整数；および

mは0または1]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容さ
れる塩またはそれらの溶媒和物。

10 7. R¹、R²、R³およびR⁴が水素、Yはアルキル、nが2、およびmが0
である請求の範囲第6項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容
される塩またはそれらの溶媒和物。

8. 請求の範囲第6項または第7項記載の化合物、そのプロドラッグ、それら
の製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組
成物。

9. CRT H 2受容体拮抗剤として使用する請求の範囲第8項記載の医薬組成
物。

10. 請求の範囲第1項記載の化合物を投与することを特徴とするCRT H 2
受容体が関与する疾患の治療方法。

20 11. CRT H 2受容体が関与する疾患の治療用薬剤を製造するための、請求
の範囲第1項記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00,
11/06, 17/00, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00,
11/06, 17/00, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-322600 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 24 November, 1999 (24.11.99), (Family: none)	1-9,11
X	JP 11-116477 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 27 April, 1999 (27.04.99), (Family: none)	1-9,11
X	WO 97/44031 A1 (BAYER YAKUHIN LTD.), 27 November, 1997 (27.11.97), (Family: none)	1-9,11
X	JP 8-175991 A (BAYER YAKUHIN LTD.), 09 July, 1996 (09.07.96), (Family: none)	1-9,11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 01 July, 2003 (01.07.03)	Date of mailing of the international search report 15 July, 2003 (15.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 473024 A1 (BAYER A.-G.), 04 March, 1992 (04.03.92), & DE 4027278 A & JP 4-257578 A & US 5223517 A	1-9, 11
X	EP 451634 A2 (BAYER A.-G.), 16 October, 1991 (16.10.91), & US 5204374 A & JP 4-234846 A & CA 2039873 A & IL 97795 A & AU 9174252 A & HU 57205 A & ZA 9102609 A	1-9, 11
X	EP 425906 A2 (BAYER A.-G.), 08 May, 1991 (08.05.91), & AU 9063848 A & NO 9004487 A & US 5039670 A & CA 2028621 A & JP 3-151360 A & ZA 9008637 A & HU 57190 A & CN 1051354 A & US 5096897 A & US 5374647 A	1-9, 11
X	EP 242518 A1 (BAYER A.-G.), 28 October, 1987 (28.10.87), & DE 3631824 A & NO 8700437 A & AU 8768808 A & IL 81611 A & FI 8700693 A & HU 44493 A & DD 264427 A & CA 1309414 A & DK 8700871 A & ZA 8701249 A & SU 1438609 A & CN 87100773 A & JP 62-198659 A & US 4827032 A & US 4904797 A & US 4965258 A & AU 9054817 A & US 4988820 A & JP 5-92954 A	1-9, 11
X	International Archives of Allergy and Immunology, (1995), 108(1), pages 68 to 73	1-9, 11
X	Japanese journal of allergology, (1993), 42(3-1), p.205-13	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), p.585-90	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), pages 596 to 602	1-9, 11
X	British J.Pharm., (1991), 104(3), p.591-5	1-9, 11
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PROD. INC.), 09 January, 2002 (09.01.02), & US 2002/022218 A1 & JP 2002-98702 A	1-9, 11
A	WO 01/14882 A1 (BML, INC.), 01 March, 2001 (01.03.01), & EP 1211513 A1 & NO 2002000837 A	1-9, 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06077

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 10 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁷ A61K31/403, C07D209/88, 209/94, A61P7/02, 9/00, 11/00, 11/06, 17/00, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-322600 A (BAYER YAKUHIN LTD.) 1999. 11. 24 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	JP 11-116477 A (BAYER YAKUHIN LTD.) 1999. 04. 27 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	WO 97/44031 A1 (BAYER YAKUHIN LTD.) 1997. 11. 27 (ファミリーなし)	1-9, 11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.07.03

国際調査報告の発送日

15.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-175991 A(BAYER YAKUHIN LTD.) 1996.07.09 (ファミリーなし)	1-9, 11
X	EP 473024 A1(BAYER A.-G.) 1992.03.04 & DE 4027278 A & JP 4-257578 A & US 5223517 A	1-9, 11
X	EP 451634 A2(BAYER A.-G.) 1991.10.16 & US 5204374 A & JP 4-234846 A & CA 2039873 A & IL 97795 A & AU 9174252 A & HU 57205 A & ZA 9102609 A	1-9, 11
X	EP 425906 A2(BAYER A.-G.) 1991.05.08 & AU 9063848 A & NO 9004487 A & US 5039670 A & CA 2028621 A & JP 3-151360 A & ZA 9008637 A & HU 57190 A & CN 1051354 A & US 5096897 A & US 5374647 A	1-9, 11
X	EP 242518 A1(BAYER A.-G.) 1987.10.28 & DE 3631824 A & NO 8700437 A & AU 8768808 A & IL 81611 A & FI 8700693 A & HU 44493 A & DD 264427 A & CA 1309414 A & DK 8700871 A & ZA 8701249 A & SU 1438609 A & CN 87100773 A & JP 62-198659 A & US 4827032 A & US 4904797 A & US 4965258 A & AU 9054817 A & US 4988820 A & JP 5-92954 A	1-9, 11
X	International Archivs of Allergy and Immunology, (1995), 108 (1), p. 68-73	1-9, 11
X	アレルギー, (1993), 42(3-1), p. 205-13	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 585-90	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 596-602	1-9, 11
X	British J. Pharm., (1991), 104(3), p. 591-5	1-9, 11
A	EP 1170594 A2(PFIZER PROD. INC.) 2002.01.09 & US 2002/022218 A1 & JP 2002-98702 A	1-9, 11
A	WO 01/14882 A1(BML, INC.) 2001.03.01 & EP 1211513 A1 & NO 2002000837 A	1-9, 11

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲10に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。